

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

EP04/6014

REC'D 18 AUG 2004

WIPO PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 103 25 813.2

Anmeldetag: 06. Juni 2003

Anmelder/Inhaber: Universitätsklinikum Freiburg, 79104 Freiburg/DE

Bezeichnung: Prophylaxe und/oder Therapie bei der portalen Hypertonie

IPC: A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 1. Juli 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag


Schäfer

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

PRÜFER

PRÜFER & PARTNER GbR · PATENTANWÄLTE · EUROPEAN PATENT ATTORNEYS

AO/bs
6. Juni 2003

UNIVERSITÄTSKLINIKUM FREIBURG, 79104 Freiburg

Prophylaxe und/oder Therapie bei der portalen Hypertonie

Die Erfindung bezieht sich auf eine neue Medikation zur Prophylaxe und/oder Therapie bei der portalen Hypertonie sowie eng damit zusammenhängender Krankheiten bzw. medizinischer Komplikationen.

Die portale Hypertonie (Pfortaderhochdruck, d.h. der Hochdruck im Bereich der Pfortader) ist unter anderem Ursache für gefährdete Blutungen aus dem oberen Magen-Darm-Trakt. Am häufigsten handelt es sich um eine Blutung aus "Ösophagusvarizen", d.h. Krampfadern, die sich in der Speiseröhre ausbilden, weil die Strömung des Blutes durch die Leber behindert ist und sich das Blut einen "Umwegskreislauf" sucht. Eine weitere problematische Blutungs-Komplikation der PH sind Fundusvarizen. Daneben sind weitere Komplikationen denkbar.

Die akute Blutungskomplikation wird mit Medikamenten (z.B. Vasopressin und -Analoga, Somatostatin und -Analoga, Angiotensin-2-Rezeptor-Antagonisten) und/oder durch endoskopische Verfahren (Ballontamponade, Sklerosierung, Varizen-Banding, Injektionstherapie mit Acryl-Harzen, TIPS (Transjugulärer porto-

D-81545 MÜNCHEN, HARTHAUSER STR. 25d · Telefon (089) 640640 · Telefax (089) 6422238

ZZ 378-18004.1/AO/bs/6.6.03

systemischer Stent-Shunt)) therapiert. Die Primär- bzw. Sekundärprophylaxe erfolgt herkömmlich durch medikamentöse (nicht-kardioselektive β -Blocker; Nitrate), endoskopische (Sklerotherapie, Varizen-Banding, TIPS) oder operative (Shunt-Operationen) Therapie. Durch die medikamentöse Prophylaxe mittels Gabe von β -Blockern bzw. Nitraten erreicht man eine Senkung des Pfortaderdrucks durch eine Senkung der Herzfrequenz, des peripheren Gefäßwiderstandes und des systemischen Blutdrucks (siehe Literatur S. Chung, J. Gastroenterol. Häpathol. 2002, 17:355-360; und G. Mc. Cormack und P.A. Mc. Cormick, Drugs 1999, 57:327-335).

Die portale Hypertonie ist eine Krankheitserscheinung mit sehr komplexer und vielfältiger Ätiologie. Von der Leberzirrhose als solche verschieden kann die portale Hypertonie eine Folge der Leberzirrhose, aber auch völlig anderer Ursachen sein, und zwar als Folge folgender Zustände:

(I) Prähepatisch:

Thrombosen im Bereich der Pfortader

Arterio-venöse Fisteln

Jede Erkrankung mit einer deutlich vergrößerten Milz (verstärkter Blutfluß zur Leber hin)

(II) Intrahepatisch:

a) Präsinusoidal:

Schistosomiasis (Bilharziose)

Sarkoidose und andere granulomatöse Erkrankungen

Primär biliäre Zirrhose (noch bevor sie in eine eigentliche Zirrhose übergegangen ist)

Myeloproliferative Syndrome, z. B. chronische myeloische Leukämie, Osteomyelofibrose

Lymphatische Systemerkrankungen

Kollagenosen (z. B. systemischer Lupus erythematodes, Sklerodermie)

Kongenitale Leberfibrose

Leberfibrosen anderer Ursache

M. Osler (angeborene arterio-venöse Fehlbildungen, u. a. auch in der Leber)

„Idiopathische portale Hypertonie“ (PH ohne fassbare Ursache)

b) Sinusoidal:

Leberzirrhose

Noduläre regenerative Hyperplasie

Toxischer Leberschaden

Schwer verlaufende Hepatitis

c) Postsinusoidal:

Leberzirrhose

Toxischer Leberschaden

Lebervenenverschlusssyndrom (VOD = veno-occlusive disease)

Noduläre regenerative Hyperplasie

Schwer verlaufende Hepatitis

(III) Posthepatisch:

Rechtsherzinsuffizienz

Trikuspidalinsuffizienz

Pericarditis constrictiva

Budd-Chiari-Syndrom (Thrombosen der Lebervenen)

Fehlbildungen der Lebervenen

Kompression der Lebervenen (z. B. durch Tumoren)

Die bisherigen Prophylaxe- und Therapiekonzepte gegen die portale Hypertonie und speziell der Blutungskomplikationen weist keine ausreichende Erfolgsrate auf. Außerdem kann die portale Hypertonie zu zahlreichen anderen Krankheiten bzw. medizinischen Komplikationen führen.

Aufgabe der Erfindung ist es daher, die therapeutischen Möglichkeiten der Primär- und/oder Sekundärprophylaxe und/oder der Therapie der portalen Hypertonie und der damit assoziierten oder verwandten Krankheiten bzw. Komplikationen zu erweitern und zu verbessern.

Diese Aufgabe wird durch die Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 gelöst. Bevorzugte Weiterbildungen der erfindungsgemäßen Verwendung sind in den Unteransprüchen definiert.

Mit der vorliegenden Erfindung wird ein völlig neuer biochemischer bzw. pharmakologischer Ansatzpunkt geschaffen, der bessere Therapiemöglichkeiten zur Prophylaxe und/oder Therapie der portalen Hypertonie und der damit assoziierten bzw. verwandten Krankheiten oder Komplikationen eröffnet. Als Grundlage für diesen neuen Ansatzpunkt und die verbesserten Therapiemöglichkeiten wurde überraschend gefunden, daß Inhibitoren der Phosphodiesterase 5 in der Lage sind, den Pfortaderdruck deutlich zu senken und den Pfortaderdurchmesser signifikant zu vergrößern.

Inhibitoren, die in bezug auf die Phosphodiesterase 5 (PDE-5) spezifisch sind (derzeit sind bei Menschen 11 Phosphodiesterase-Typen bekannt), sind an sich bekannt, jedoch für andere Indikationen als die der vorliegenden Erfindung.

Das bekannteste Indikationsgebiet ist die männliche Erektionsstörung (MED, Impotenz) (s. WO 94/28902 A), und der bekannteste für diesen Zweck entwickelte Wirkstoff ist die Verbindung Sildenafil (INN). Chinazoline mit cGMP-Phosphodiesterase hemmender Aktivität sind z.B. in J. Med. Chem. 1993, 36:3765 ff. und in J. Med. Chem. 1994, 37:2106 ff. beschrieben. Die WO 02/060449 A beschreibt eine pharmazeutische Formulierung ent-

haltend einen PDE 5-Inhibitor (Pryzolo[4,3-d]Pyrimidine und Nitrate oder Thienopyrimidine und Nitrate). Die pharmazeutische Formulierung wird zur Herstellung eines Arzneimittels beschrieben, welches angeblich zur Behandlung einer Reihe unterschiedlicher Erkrankungen möglich sein könnte: Angina, Bluthochdruck, pulmonaler Hochdruck, kongestives Herzversagen (CHF), chronische obstruktive pulmonale Krankheit (COPD), Cor pulmonale, Rechtsherzinsuffizienz, Artherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der Herzgefäße, periphere vaskuläre Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergisches Asthma, chronisches Asthma, allergische Rhinitis, Glaukom, irritables Bowel-Syndrom, Tumore, Niereninsuffizienz und Leberzirrhose. Die WO 02/062343 A2 beschreibt eine pharmazeutische Formulierung, enthaltend mindestens einen PDE 5-Inhibitor und mindestens einen Endothelin-Rezeptorantagonisten, zur Herstellung eines Medikaments, welches für die gleichen Krankheiten wie in der WO 02/060449 A und zusätzlich für Erektionsstörungen und die Behandlung von weiblichen Sexualerkrankungen vorgeschlagen wird. Die EP 1 097 711 A2 beschreibt die Verwendung bestimmter PDE 5-Inhibitoren, z.B. Sildenafil, zur Behandlung der pulmonaren Hypertonie. H.A. Ghofrani et al. (Pulmologie 56, 665-672 (2002) beschreiben Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie und möglicherweise auch der beginnenden Herzinsuffizienz.

Die besondere Wirksamkeit von PDE 5-Inhibitoren allein oder in Kombination mit Vasopressin, Vasopressin-Analoga wie Terlipressin, Somatostatin oder Somatostatin-Analoga wie Octreotid zur Primär- oder Sekundärprophylaxe und/oder zur Therapie bei der portalen Hypertonie, insbesondere zur Behandlung von Blutungskomplikationen, wird in den genannten Dokumenten jedoch weder in Betracht gezogen, noch lassen hypothetische Indikationen der genannten Dokumente auf die erfindungsgemäß gefundenen, speziellen Ergebnisse einer signifikanten Senkung

des Pfortaderdrucks und einer signifikanten Vergrößerung des Pfortaderdurchmessers schließen.

Dementsprechend stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung von PDE 5-Inhibitoren zur Primär- oder Sekundärprophylaxe und/oder zur Therapie der folgenden Krankheiten zur Verfügung: bei Blutungskomplikationen der portalen Hypertonie, insbesondere bei Blutungen aus Ösophagus-Varizen, Fundus-Varizen und/oder bei portal hypertensiver Gastropathie; ferner die Krankheiten hepato-renales Syndrom, hepato-pulmonales Syndrom, hepatische Enzephalopathie, spontane bakterielle Peritonitis und Aszites.

Speziell bei der Aszites ist eine Kombination eines PDE 5-Inhibitors mit einem beliebigen Diuretikum, z.B. Furosimid (Beispiel für ein Schleifendiuretikum) oder Spironolacton (ein Aldosteron-Antagonist), besonders geeignet, um die prophylaktische oder heilende Wirkung zu verstärken.

Als PDE 5-Inhibitoren sind die an sich aus den vorstehend genannten Dokumenten bekannten PDE 5-Inhibitoren und wegen der besonderen Selektivität für PDE 5 gegenüber anderen Phosphodiesterasen insbesondere die folgenden Substanzen für die erfindungsgemäße Verwendung geeignet: Sildenafil (INN), d.h. 1-([3-(6,7-Dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo-[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl)-4-methylpiperazin (Citrat), Tadalafil (INN), d.h. (6R,12aR)-2-Methyl-6-(3,4-methylenedioxyphenyl)-12,12a-dihydro-6H-pyrazino[1,2:1,2]-pyrido[5,4-b]indol-1,4(2H,3H)-dion, und Vardenafil.

Der PDE 5-Inhibitor wird erfindungsgemäß vorzugsweise als einziger Wirkstoff, ggf. auch in Kombination mit herkömmlichen Wirkstoffen zur Senkung des Pfortaderdrucks verwendet. Weil sich die Wirkungen jeweils günstig ergänzen, kann erfindungs-

gemäß eine Kombination vorzugsweise erfolgen durch Verwendung, in einer gemeinsamen oder in getrennten Formulierungen, des PDE 5-Inhibitors in Kombination mit einer Substanz, die ausgewählt wird aus der Gruppe von Vasopressin und dessen Analoga wie Terlipressin und Somatostatin und dessen Analoga wie Octreotid, um zusätzlich durch eine Erhöhung des arteriellen Gefäßwiderstands zur Drosselung der arteriellen Blutzufuhr zu Darm und Leber beizutragen.

Der PDE 5-Inhibitor als Wirkstoff kann zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger und/oder Streckmittel(n) und/oder Hilfsstoff(en) in zur Verabreichung menschlicher Patienten geeigneten Formulierungen enthalten sein. Der Wirkstoff oder die Zusammensetzung kann eine feste, halbfeste, geartete oder hydrogel-artige, eine flüssige oder eine ähnliche Konsistenz aufweisen und z.B. die Form einer Lösung, einer Suspension, eines Pulvers, einer Tablette, einer Pille, einer Kapsel, einer Verzögerungsfreisetzungsformulierung und dergleichen annehmen. Die Zusammensetzungen enthalten geeigneterweise eine wirksame therapeutische Menge des PDE5-Inhibitors zusammen mit einer geeigneten Menge eines Trägers oder Vehikels, um die Form zur passenden Verabreichung für den Patienten bereitzustellen.

Solche Formulierungen können z.B. allein oder in Kombination enthalten: geeignete pharmazeutische Zusatzstoffe wie Stärke, Cellulose und Cellulose-Derivate, Glucose, Lactose, Sucrose, Gelatine, Silicagel, Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Natriumstearat, Glycerolmonostearat, Talk, Natriumchlorid, getrocknete entrahmte Milch, Glycerin, Propylen, Glykol, Wasser, Ethanol oder ein anderer Alkohol und dergleichen; sterile Flüssigkeiten wie Wasser, Salzlösungen und wässrige Dextrose- und Glycerollösungen, und/oder Öle, einschließlich Petroleumöle, tierischen, pflanzlichen oder synthetischen Ursprungs

wie Erdnussöl, Sojabohnenöl, Mineralöl, Sesamöl und dergleichen. Die Applikationsform kann eine typische Applikationsform sein, zum Beispiel oral, parenteral, insbesondere zur Injektion, etwa intravenöse oder intraarterielle Injektion, ein Transdermalsystem, nasal oder zur Inhalierung. Für akute Blutungen kommen insbesondere intravenöse (i.v.) Injektionen eines PDE 5-Inhibitors und vorzugsweise in Kombination mit einem Vasopressin oder Somatostatin bzw. deren Derivate in Betracht.

Zur Applikation ist der PDE5-Inhibitor und ggf. der genannte Kombinationswirkstoff geeigneterweise in einer der oben genannten Zusammensetzungen, Formulierungen oder Einrichtungen in einer Menge, bezogen auf die Gesamtmenge, von jeweils mindestens 0,0001 Gew.-%, normalerweise 0,01 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise 0,01 bis 10 Gew.-%, enthalten. Als Dosis ist eine Menge des Wirkstoffs von mindestens 0,0001 mg/kg, z.B. in einem Bereich von 0,0001 bis 1000 mg/kg, vorzugsweise 0,01 bis 100 mg/kg und insbesondere 0,1 bis 20 mg/kg Körpergewicht des behandelten Patienten geeignet, wobei die Dosis jeweils ein bis mehrere Male täglich oder wöchentlich, bei Depot- oder Slow-Release-Formulierungen ggf. auch weniger, wie beschrieben lokal bzw. systemisch appliziert wird.

Die besondere Wirksamkeit von PDE 5-Inhibitoren für die oben genannten, speziellen Indikationsgebiete ergibt sich wie folgt:

Portale Hypertonie,
Blutungskomplikationen:

In einer Pilotstudie wurde eine deutliche Vergrößerung des Durchmessers der Pfortader und der Milzvene festgestellt. Die maximale Flußgeschwindigkeit des Bluts in der Pfortader und in der Milzvene nahm nur gering ab. Der Widerstand der arteriell-

len Durchblutung der Leber zeigte praktisch keine Veränderung. Demgegenüber nahm der Pfortaderfluß durch die Leber deutlich zu (z.B. um über 30%).

Durch die Druckminderung und die Förderung des Flusses im Pfortaderkreislauf kann somit der Bildung von Kollateralen zwischen Pfortadersystem und venösem Gefäßsystem und somit der Bildung von Ösophagus-Varizen und/oder Fundus-Varizen vorgebeugt werden, bzw. durch eine Senkung des Pfortaderdrucks durch Gabe von Inhibitoren der PDE 5 kann das Auftreten eines Blutungsrezidivs verhindert werden. Durch das rasche physiologische Ansprechen und dem Herbeiführen des Effekts „Senkung des Pfortaderdrucks“-kurzzeitig oder unmittelbar nach Einnahme der PDE 5-Inhibitoren ist auch eine Therapie der akuten Blutungskomplikation möglich.

Hepato-renales Syndrom:

Diese Krankheit stellt eine Verschlechterung der Nierenfunktion mit einer Regulationsstörung dar, obwohl die Niere selbst intakt ist. Die herkömmliche Therapie, nämlich Volumengabe, Gabe von Albumin oder von Terlipressin, ist nicht zufriedenstellend.

Erfindungsgemäß wird durch Verwendung von PDE 5-Inhibitoren der Blutfluß durch die Leber gesteigert, so daß zu erwarten ist, daß Blut aus der Pfortader dem systemischen Kreislauf zugeführt und somit eine Verbesserung des hepato-renalen Syndroms zu erwarten ist.

Hepato-pulmonales Syndrom:

Diese Erkrankung ist mit einer portalen Hypertonie und einer arteriellen Sauerstoffuntersättigung assoziiert. Symptome sind Atemnot und nachlassende Leistungsfähigkeit. Es treten hier Kurzschlußverbindungen zwischen den Ästen der Lungenarterien und den Lungenvenen auf. Daher wird das sauerstoffarme Blut teilweise nicht wieder in der Lunge mit Sauerstoff angereichert.

Durch die erfindungsgemäße Senkung des Pfortaderdrucks und damit der positiven Wirkung auf die portale Hypertonie ist hier auch eine Verbesserung des hepato-pulmonalen Syndroms zu erwarten.

Hepatische Enzephalopathie:

Diese Erkrankung ist ein ebenfalls mit der portalen Hypertonie assoziierter Krankheitszustand mit nicht entzündlichen Hirnschäden oder -erkrankungen. Auch hier wird eine deutlich positive Wirkung erwartet, da durch deutliche Verbesserung der Leberdurchblutung weniger Blut an der Leber vorbei fließt.

Aszites und spontane bakterielle Peritonitis:

Durch Absenkung des Drucks im Pfortadersystem wird sich der Zustand des Aszites erwartungsgemäß bessern.

Die Erfindung wird nachstehend durch repräsentative Beispiele durch Verwendung eines beispielhaften PDE 5-Inhibitors näher erläutert.

Beispiele

Bei zehn freiwilligen Probanden wurden am Morgen vor dem Frühstück die Basiswerte der Leberdurchblutung durch übliche Ultraschall- bzw. Doppler-Ultraschall-Methoden gemessen. Danach wurden pro Proband 100 mg Sildenafil oral verabreicht. Im Durchschnitt 90 Min. nach Einnahme dieses Wirkstoffs wurden die Messungen wiederholt.

Die Meßparameter und die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Die Ergebnisse zeigen eine geringe Absenkung des arteriellen Blutdrucks und eine deutliche Zunahme des Durchmessers von Pfortader und Milzvene. Die maximalen Flussgeschwindigkeiten des Blutes in der Pfortader bzw. der Milzvene nahmen praktisch nicht ab, auch die Werte für den Widerstand der arteriellen Gefäße Arteria hepatica communis und Truncus coeliacus änderten sich kaum. Dagegen nahm der Fluss des Blutes in der Pfortader um 32,5 % zu. Hieraus kann bei Gabe einer wirksamen Menge eines repräsentativen Phosphodiesterase 5-Inhibitors auf eine Senkung des Drucks in der Pfortader geschlossen werden.

TABELLE

Messparameter (Einheit)	MW	SD	Änderung durch Sildenafil (absolut)	Änderung durch Sildenafil (in %)
Systolischer Blut- druck (mm Hg)	122	10,5	-12,21	-10,0
Diastolischer Blutdruck (mm Hg)	80,5	5,5	-7,64	-9,5
Durchmesser der Pfortader (mm)	11,7	0,9	1,5	<u>+12,8</u>
Vmax der Pfortader (cm/sec)	30,5	7,9	-1,63	-5,3
Durchmesser der V. lienalis (mm)	7,7	0,7	1,0	<u>+13</u>
Vmax der V. lien- alis (cm/sec)	20,14	4,4	-0,47	-2,3
Resistivity Index der A. hepatica commu- nis	0,67	0,07	+0,03	+4,48
Resistivity Index des Truncus coeliacus	0,75	0,05	-0,115	-1,5
Pfortaderfluß (l/mm)	0,83	0,22	+ 0,27	<u>+32,5</u>

MV: Mittelwert SD: Standardabweichung Vmax: maximale
Flußgeschwindigkeit

n = 10 (bei Pfortaderfluß n = 5)

PATENTANSPRÜCHE

1. Verwendung eines Inhibitors der Phosphodiesterase Typ 5 (PDE 5) oder einer PDE 5-Inhibitor enthaltenden pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Therapie gegen die portale Hypertonie.
2. Verwendung eines Inhibitors der Phosphodiesterase Typ 5 (PDE 5) oder einer PDE 5-Inhibitor enthaltenden pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Therapie gegen eine oder mehrere der folgenden Erkrankungen bzw. Komplikationen: Blutungskomplikationen der portalen Hypertonie, hepato-renales Syndrom, hepato-pulmonales Syndrom, hepatische Enzephalopathie, spontane bakterielle Peritonitis und Aszites.
3. Verwendung eines PDE 5-Inhibitors oder einer einen PDE 5-Inhibitor enthaltenden pharmazeutischen Zusammensetzung zur Senkung des Pfortaderdrucks und/oder zur Vergrößerung des Pfortaderdurchmessers.
4. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 gegen Blutungen aus Ösophagus-Varizen und/oder Fundus-Varizen.
5. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil als PDE 5-Inhibitor verwendet werden.
6. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 in Kombination mit einer Substanz, die ausgewählt wird aus der Gruppe von Vasopressin und dessen Analoga und Somatostatin und dessen Analoga.

ZUSAMMENFASSUNG

- Die Erfindung stellt eine Medikation zur Prophylaxe und/oder
- Therapie gegen Erkrankungen bzw. Komplikationen im Zusammenhang mit der portalen Hypertonie, insbesondere gegen Blutungskomplikationen, zur Verfügung.